

MORANOLINE DERIVATIVE

Patent number: JP54106477
Publication date: 1979-08-21
Inventor: MATSUMURA SHINGO; ENOMOTO HIROSHI;
AOYANAGI YOSHIAKI; YOSHIKUNI YOSHIAKI; KURA
KOUHEI; YAGI MASAHIRO; SHIRAHASE ICHIROU
Applicant: NIPPON SHINYAKU CO LTD
Classification:
- **international:** C07D211/46
- **european:**
Application number: JP19780011600 19780203
Priority number(s): JP19780011600 19780203

[Report a data error here](#)

Abstract of JP54106477

NEW MATERIAL:A moranoline derivative of the formula (R is H, methyl, ethyl, phenyl, or hydroxymethyl group; X is hydroxyl or mercapto group) and its salt. EXAMPLE:N-Hydroxyethylmoranoline-p-toluenesulfonate. USE:Medicines having suppressing actions on increase in blood sugar of sugar load animals. PROCESS:Moranoline alone is reacted with an epoxide or episulfide in an unreactive solvent to give the objective compound of the formula. Moranoline is alkylated with a beta-halohydrin in a polar solvent, or with a haloketone and reduced to convert the ketone to a hydroxyl group. A derivative having a hydroxyl-protecting group, e.g. tetra-O-benzylmoranoline may be used as a starting compound.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑪公開特許公報(A)

昭54-106477

⑫Int. Cl.²
C 07 D 211/46識別記号 ⑬日本分類
16 E 431.1府内整理番号 ⑭公開 昭和54年(1979)8月21日
7138-4C 発明の数 1
審査請求 未請求

(全3頁)

⑮モラノリン誘導体

⑯特 願 昭53-11600

⑰出 願 昭53(1978)2月3日

⑱発明者 松村進午

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町
14番地 日本新薬株式会社内

榎本宏

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町
14番地 日本新薬株式会社内

青柳良明

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町
14番地 日本新薬株式会社内

吉国義明

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町
14番地 日本新薬株式会社内

⑲発明者 倉絃平

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町
14番地 日本新薬株式会社内

八木政広

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町
14番地 日本新薬株式会社内

⑳出願人 日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町
14番地

㉑代理人 弁理士 片岡宏

最終頁に続く

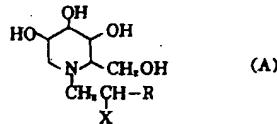
明細書

1. 発明の名称

モラノリン誘導体

2. 特許請求の範囲

次の一般式(A)

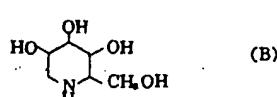


で表わされるモラノリン誘導体およびその塩。

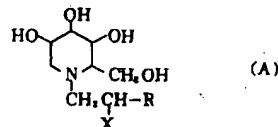
(ただし、式中Rは水素、メチル基、エチル基、フェニル基又はヒドロキシメチル基を表わし、Xは水酸基又はメルカプト基を表わす。)

3. 発明の詳細な説明

本発明者は先に農業桑白皮中より下の(B)式で表わされる物質を天然物として初めて単離し、モラノリンと命名し報告した。(八木ら：日本農芸化学会誌、50巻 571頁
(1976年))



その後本発明者らはモラノリンの各種誘導体を合成し、その薬理作用を種々研究の結果、下式(A)(式中Rは水素、メチル基、エチル基、フェニル基又はヒドロキシメチル基を表わし、Xは水酸基又はメルカプト基を表わす。)で表わされる新規なモラノリンの誘導体に、糖負荷動物の血糖上昇を抑制するという医薬品として極めて有用な作用のある事を発見し、本発明を完成した。



即ちラットに蔗糖2.0g/Kgと(A)式物質10mg/Kgとを同時に経口投与し、30分後の血糖上昇抑制率を測定すると第1表に示すように、本発明に含まれる物質は何れも50~90%の強い抑制効果を有している。

第1表

物質番号	X	R	抑制率
I	OH	H	86%
II	OH	CH ₃	68%
III	OH	C ₂ H ₅	70%
IV	OH	C ₆ H ₅	74%
V	OH	CH ₃ OH	49%
VI	SH	H	62%
VII	SH	CH ₃	51%

更に本発明に含まれる物質はモラノリンと異なり、塩基性窒素が第3級であり、且つ置換基上のアルキル基、フェニル基、水酸基、メルカプト基等の存在からモラノリンとは消化管吸収、代謝分解、排泄等の體様が当然異なるものと考えられ、この点での有用性も否定する事はできない。

本発明に含まれる物質はいずれも文献未載の新規物質であるが、その合成にあたっては各種の合成法を採用することが可能である。一般的にはモラノリンそのものとエポキシド類又はエピスルフィド類とを非反応性溶媒中で反応させる事により高収率で合成する事ができる。又モラノリンを極性溶媒中β-ハロヒドリン類でアルキル化する事によっても有利に合

ムに通じる。50W×4吸着物を1%アンモニア水で溶出し、減圧乾固し、残留物をイソプロパノールに溶解してp-トルエンスルホン酸1.0gを加えて塩とし、イソプロパノールより再結晶する。N-ハイドロキシエチルモラノリン-p-トルエンスルホン酸塩：C₁₄H₁₁O₃N·C₇H₆SO₃ 融点159~161°C [α]_D²⁵ 2.8°(水)、収量1.72g。

実施例2 化合物(I)の合成

モラノリン1.0gを水3ml、メタノール100mlに溶解し、エチレンオキシド1mlを加えて封管中100°で1時間加熱し、冷後反応液を減圧乾固し、残留する粘稠油状物にp-トルエンスルホン酸1.0gを加えて塩としイソプロパノールより再結晶する。N-ハイドロキシモラノリン-p-トルエンスルホン酸塩：融点159~161°C 収量1.88g。

実施例3 化合物(II)の合成

モラノリン1.0gを水3ml、メタノール100mlに溶解し、アロビレンオキシド3mlを加えて封管中で100°に4時間加熱する。冷後反応液を減圧下乾固し、残留物にp-トルエンスルホン酸1.1gを加え塩とし、エタノールより再結晶する。N-β-ヒドロキシプロビルモラノリン-p-トルエンスルホン酸塩：C₁₄H₁₁NO₃·C₇H₆O₃S 融点184~187°C

特開昭54-106477(2)

成可能である。又β-ハロケトン類でアルキル化した後ケトンを還元して水酸基にする方法も採用し得る。原料であるモラノリンはそのままで勿論使用し得るが、そのほかに例えばモラノリンの水酸基をあらかじめ保護したもの例えばテトラ-O-ベンジルモラノリンを原料として反応を行ない、次いで保護基を除去して目的物を得る事もできる。

以下実施例により本発明に含まれる物質の合成法につき更に詳細に述べる。

実施例1 化合物(I)の合成

テトラ-O-ベンジルモラノリン(融点44~46°, [α]_D²⁵ 38°(エタノール))12.0gをDMF100mlに溶解し、エチレンプロムヒドリン14g、無水炭酸カリウム15gを加えてオートクレーブ中85~95°で6時間加熱攪拌。冷後水で稀釈し、エーテル抽出、淡黄色油状のN-ハイドロキシエチルテトラ-O-ベンジルモラノリン12.5gを得る。上に得られたN-ハイドロキシエチル体5.0gに47%臭化水素酸50mlを加え、100°で1時間加温攪拌。冷後水で稀釈し、ベンゼンで洗浄し、水層を減圧下乾固し、残留物を少量の水に溶解してイオン交換樹脂ダウエックス1×2のカラムに通じ、留出液を更にダウエックス50W×4のカラム

[α]_D²⁵ 8.4°(水)、収量1.73g。

実施例4 化合物(IV)の合成

モラノリン1.0gを水3ml、エタノール100mlに溶解し、1,2-ブチレンオキシド3mlを加えて封管中にて100°で4時間加熱する。冷後反応液を減圧乾固し、残留物にp-トルエンスルホン酸1.3gを加えて塩としエタノールより再結晶する。N-β-ハイドロキシブチルモラノリン-p-トルエンスルホン酸塩：C₁₄H₁₁NO₃·C₇H₆O₃S 融点164~169°C [α]_D²⁵ 12.3°(水) 収量1.69g。

実施例5 化合物(V)の合成

モラノリン1.0gを水2ml、メタノール30mlに溶解し、ステレンオキシド1.5gを加え、8時間加熱還流する。反応液を減圧下乾固し、残留物をイソプロパノールに溶解放置すれば結晶が析出する。これをメタノールより再結晶する。N-β-ハイドロキシフェニルモラノリン：C₁₄H₁₁O₃N 融点219~220°C [α]_D²⁵ -39.3°(水) 収量0.73g。

実施例6 化合物(VI)の合成

テトラ-O-ベンジルモラノリン3.0gをエタノール30mlに溶解し、グリシドール1.5gを加えて10時間加熱還流する。反応液を減圧乾固し、残留物をエーテルで抽出する。

抽出物を酢酸 50mLに溶解し、47% 奧化水素酸 30mLを加え、80°で1.5時間加温する。反応物を減圧下で乾固し、残留物を水に溶解してイオン交換樹脂ダウエックス 1×2のカラムを通過させ、続いてダウエックス 50W×4のカラムに通じる。50W×4吸着物を1%アンモニア水で溶出し、溶出液を減圧下に乾固すれば無色油状の N-β, γ-ジヒドロキシプロピルセラノリン C₉H₁₃NO₂ 1.3gを得る。結晶化困難。
[α]_D²⁵ - 6.5°(水)

実施例7 化合物(V)の合成

実施例1で得られたN-β-ヒドロキシエチル テトマーO-ベンジルセラノリン 3.0gをチオニルクロリド 10mL中で1時間加熱還流し、ついでトルエン 20mLを加えたのち反応物を減圧下に乾固する。得られる残留物をメチルセロソルブ 10mLに溶解し、チオウレア 500mgを加えて2時間加熱還流。後 10%苛性ソーダ水 10mLを加えて更に1時間還流し、水 100mLで稀釈後酢酸酸性としてエーテルで抽出する。抽出物をイソプロパノールエーテル混液より再結晶する。N-メルカプトエチルテトラ-O-ベンジルセラノリン:
融点 94~95°C 収量 1.2g。

上に得られた結晶 1.1gを47% 奥化水素酸 10mL中 100°

特開昭54-106477(3)

3時間加熱攪拌。冷後水で稀釈し、ベンゼンで洗浄後減圧乾固し、残留する結晶をメタノールより再結晶する。N-メルカプトエチルセラノリン 奥化水素酸塩: C₉H₁₃O₂NS · HBr
融点 220~222°C [α]_D²⁵ - 46.5°(水) 収量 0.42g。

実施例8 化合物(W)の合成

セラノリン 500mgを水 2mL、メタノール 30mLに溶解し、プロピレンスルフィド 2mLを加えて封管中 100°C 20時間加熱する。反応物を減圧下に乾固し、残留物に水を加えて不溶物を沪去後、イオン交換樹脂ダウエックス 50W×4のカラムに通じ、カラムをメタノールで洗浄後、吸着物を1%アンモニア水で溶出す。溶出液を減圧乾固し、残留する結晶をメタノールより再結晶する。N-β-メルカプトプロピルセラノリン C₉H₁₃O₂NS: 融点 178~181°C
[α]_D²⁵ - 33.8°(水) 収量 225mg

以上

第1頁の続き

②発明者 白波瀬一朗

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町
14番地 日本新薬株式会社内